

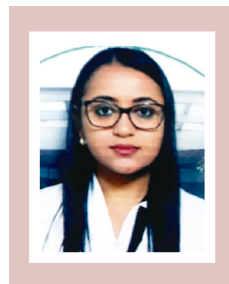
# Como eu Faço a Avaliação Ecocardiográfica da Cardiotoxicidade na Terapia do Câncer

*MY Approach to Echocardiographic Assessment of Cardiotoxicity in Cancer Therapy*

1. Hospital 9 de Julho – São Paulo, Brasil



Marcelo Goulart Paiva<sup>1</sup>



Seliny Monteiro Campelo Lira<sup>1</sup>

Nas últimas três décadas, observamos aumento significativo na sobrevivência dos pacientes oncológicos e, como resultado, o surgimento de complicações cardiovasculares, com potencial de ofuscar os benefícios obtidos.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico precoce do comprometimento cardiovascular relacionado ao tratamento oncológico proporciona a oportunidade de prevenção e tratamento, em especial na disfunção miocárdica e, conseqüentemente, no desenvolvimento da insuficiência cardíaca.<sup>1,2</sup>

## Definição de cardiotoxicidade

Diversas definições sobre Cardiotoxicidade (CTX), tanto no que tange aos diferentes regimes terapêuticos como aos critérios diagnósticos, dificultam a padronização na literatura. Optamos por acompanhar o consenso da *American Society of Echocardiography* (ASE) e da *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), definindo como CTX a queda da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) > 10% (em relação aos valores pré-tratamento) para menos de 53% ou limite inferior da normalidade.<sup>3</sup>

## Papel da ecocardiografia

A ecocardiografia consolidou-se como base do diagnóstico e monitorização da CTX por ser um método amplamente disponível, custo-efetivo e inócuo (isento de riscos, contraste e de radiação ionizante), que o torna possível de ser repetido inúmeras vezes. Devem constar no laudo sempre que possível:

## Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Tratamento Farmacológico; Ecocardiografia.

**Correspondência: Marcelo Goulart Paiva •**  
Avenida Brasil 678. 01430-000. São Paulo – Brasil.  
E-mail: mgpaiva123@gmail.com

DOI: 10.5935/2318-8219.20200007

intervalo de tempo em relação à Quimioterapia (QT) realizada (quantos dias após o ciclo de QT, por exemplo), quais drogas foram utilizadas, sinais vitais etc.<sup>2</sup>

O método de Simpson deve ser empregado de forma rotineira no cálculo da FEVE, entretanto sua variabilidade intra e interobservador pode atingir até 10% (absoluto, valor semelhante ao utilizado para critério de CTX). Achados fora dos parâmetros esperados devem ser repetidos e confirmados após 2 a 3 semanas do achado inicial.<sup>4</sup>

Na população oncológica, a técnica tridimensional é preferível à bidimensional, por ter demonstrado maior reprodutibilidade e acurácia no reconhecimento de FEVE limítrofe ou discretamente reduzida. Em pacientes sob tratamento quimioterápico, apresentou a menor variabilidade temporal intra e interobservador (5,6% – valor absoluto).<sup>5</sup>

A queda da FEVE reflete um marcador de dano miocárdico tardio, acompanhado por pior prognóstico. A disfunção cardíaca somente se torna evidente quando o dano miocárdico é significativo, e por conseguinte, sua ausência não exclui a CTX.<sup>5-7</sup>

A aplicação do *strain* pela técnica do *speckle-tracking*, para analisar a mecânica ventricular, possibilita a detecção de lesões subclínicas com boa reprodutibilidade e acurácia. Diversos estudos demonstraram o valor do *Strain* Longitudinal Global (SLG) na detecção da disfunção miocárdica subclínica em pacientes durante e após tratamento oncológico.<sup>8-10</sup> Seu papel parece ser mais relevante na associação com FEVE no limite da normalidade ou discretamente reduzida (FEVE entre 50 e 59%).<sup>3</sup> De modo geral, embora a detecção precoce das mudanças seja conceitualmente importante, o valor dessas reais alterações deve comprovadamente se correlacionar com os desfechos clínicos.<sup>8</sup>

Com objetivo de aumentar a acurácia do ecocardiograma bidimensional em detectar sinais de CTX, recomenda-se fazer análise conjunta da FEVE (método de Simpson), cálculo do índice de escore de motilidade parietal do VE e estudos da função sistólica longitudinal, em especial na indisponibilidade

de metodologias avançadas (ecocardiografia tridimensional e estudo da deformação miocárdica). Embora não existam valores de referência para o diagnóstico, o progressivo declínio da medida do pico de velocidade sistólica do anel mitral pelo Doppler tecidual (onda s') e do Deslocamento Sistólico do Anel Mitral (MAPSE) deve ser valorizado.<sup>11,12</sup>

Anormalidades em parâmetros relacionados à função diastólica, como ondas E e A, relação E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico e índice de desempenho miocárdico, foram descritos precocemente após QT. Entretanto, estudos longitudinais não foram capazes de reproduzir o valor prognóstico destes achados, não existindo evidências suficientes para utilizar esta análise no diagnóstico de CTX induzida por QT.<sup>12,13</sup>

A prevalência e o valor prognóstico do envolvimento do Ventrículo Direito (VD), avaliado pela excursão anterior do anel tricúspide, onda s' e variação fracional da área ainda não foram adequadamente estudados. Dados a respeito da influência da QT no remodelamento, na função e na mecânica ventricular são escassos e, por vezes, conflitantes. Interessante observar que a diferença do *strain* longitudinal do VD é mais pronunciada quando desconsiderada a região septal, sugerindo sensibilidade maior do miocárdico do VD.<sup>14</sup>

### Quais os pacientes com risco elevado para cardiotoxicidade?

Antes do início do tratamento oncológico, todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de CTX. Fatores relacionados ao tratamento proposto (quais drogas utilizadas e associação com radioterapia) e a presença de

comorbidades, fatores de risco cardiovascular, idade e sexo devem ser considerados. A presença de FEVE basal entre 50 e 55% aumenta o risco de complicações cardíacas em especial com o uso de antraciclina.<sup>1-3,15</sup>

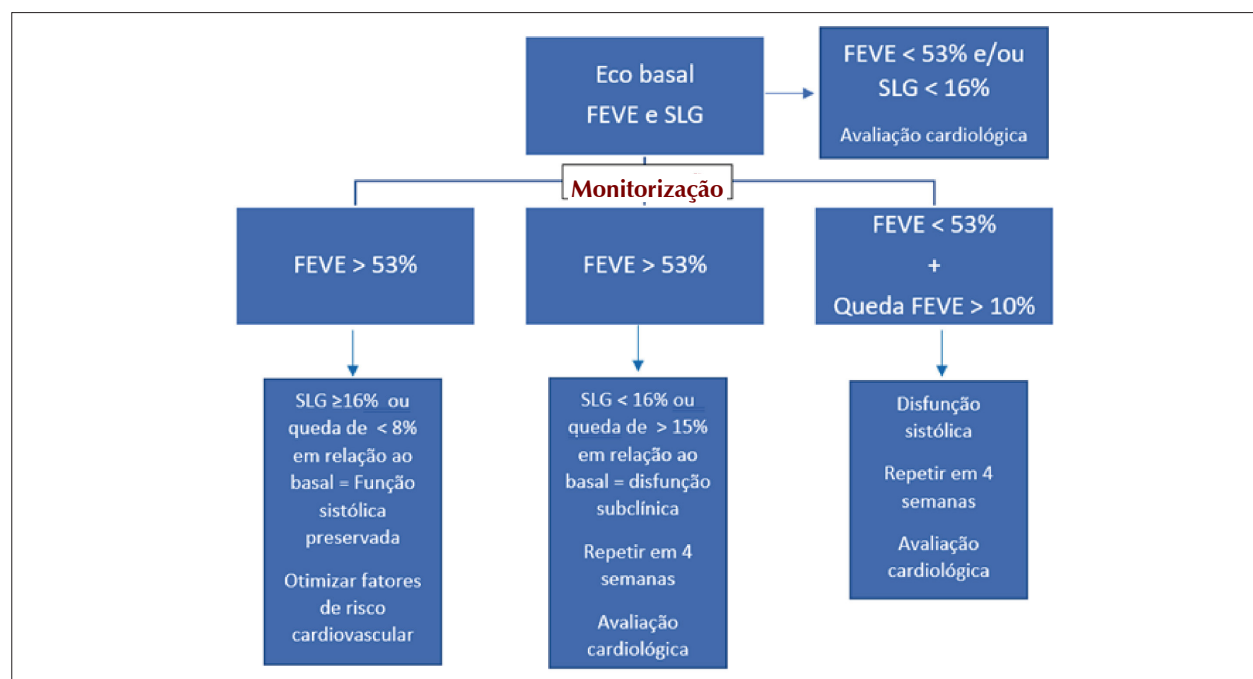
### Avaliação ecocardiográfica pré-tratamento

A ASE e a EACVI recomendam a avaliação da FEVE e do SLG em todos os pacientes para os quais que se programe tratamento associado ao risco de CTX, a fim de avaliar possível cardiopatia de base.<sup>12</sup> Na presença de anormalidades estruturais, disfunção sistólica (FEVE < 50% a 55%) com ou sem SLG < 16%, recomenda-se avaliação cardiológica e controle dos fatores de risco cardiovasculares associados (Figura 1).<sup>3,12,15</sup>

### Avaliação ecocardiográfica durante o tratamento

A monitorização ecocardiográfica em pacientes assintomáticos durante o tratamento oncológico é recomendada em todos considerados de alto risco. A recomendação da frequência com que esta deve ser realizada difere entre as diretrizes da ASE/EACVI e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), refletindo a falta de dados na literatura para embasar uma ou outra.<sup>1,2</sup>

A monitorização durante o tratamento com antracíclicos deve ser realizada após dose acumulada de 240 mg/m<sup>2</sup> e, posteriormente, a cada 50 mg/m<sup>2</sup>. Durante o tratamento com trastuzumabe, a recomendação da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) é repetir o ecocardiograma a cada 3 meses, apesar da queda assintomática da FEVE



**Figura 1** – Fluxograma para avaliação prévia e monitorização durante o tratamento oncológico. Além da avaliação ecocardiográfica, sugerimos realização de eletrocardiograma e verificação de biomarcadores (peptídeo natriúético e troponina). A monitorização depende dos fatores de risco associados e da droga utilizada.<sup>3,15</sup> FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: strain longitudinal global.

não dever necessariamente determinar a interrupção do tratamento<sup>16</sup>. Sugere-se a avaliação a cada 3 meses também durante o uso de inibidores da tirosinquinase.<sup>1-3,15</sup>

Sintomas sugestivos de ICC e alteração nos biomarcadores, como peptídeos natriuréticos e troponina, auxiliam na estratificação do risco e na determinação da necessidade da reavaliação ecocardiográfica, inclusive para outras drogas, como ciclofosfamida e carfilzomibe.<sup>1-3,15,17,18</sup> (Figura 1)

## Avaliação ecocardiográfica após tratamento

Novamente há falta de consenso em relação ao acompanhamento tardio.<sup>1,2</sup> Recomendamos a realização do ecocardiograma nos primeiros 6 a 12 meses após o término do tratamento com antracínicos, uma vez que o estudo de Cardinale et al. demonstrou o valor prognóstico da FEVE após o término da QT e a maior prevalência da disfunção miocárdica (98% dos casos) nos primeiros 12 meses.<sup>1-3,15,19</sup>

## Radioterapia

A radioterapia, especialmente quando a dose total supera

30 Gy (ou mais de 2 Gy por dia) está relacionada a diversas complicações cardiovasculares. A doença pericárdica é descrita como manifestação mais comum, surgindo habitualmente algumas semanas após o tratamento. A pericardite aguda é geralmente autolimitada, no entanto 10% a 20% dos pacientes desenvolvem pericardite crônica ou constritiva após 5 a 10 anos. Achados tardios, que se manifestam anos ou décadas após sua exposição, incluem pericardite crônica, valvulopatias mitral e aórtica, vasculopatia de grandes e médios vasos (aorta em porcelana e estenose carotídea), miocardiopatias (formas dilatada e restritiva), doenças do sistema de condução e a doença aterosclerótica coronariana (insuficiência coronariana aguda e crônica). Os pacientes devem ser reavaliados após 5 anos nos casos de alto risco e após 10 anos nos de baixo risco. Posteriormente, todos devem ser reavaliados a cada 5 anos, inclusive com teste provocativo para isquemia, como ecocardiografia de estresse.<sup>15-20</sup>

## Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

## Referências

1. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801
3. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1122-31.
4. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J*. 1997;18(3):507-13.
5. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84.
6. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1201-3.
7. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1290-2.
8. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, Plana, JC, Woo A, Marwick T. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy—A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
9. Sawaya H, Sebag I, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80.
10. Negeshi K, Negeshi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH, et al. Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:493-8.
11. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):141-6.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
13. Dorup I, Levitt G, Sullivan J, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart*. 2004;90(10):1214-6.
14. Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, Shariat M, Bedard PL, Amir E, et al. Right ventricular dysfunction in patients experiencing cardiotoxicity during breast cancer therapy. *J Oncol*. 2015;2015:609194.
15. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinica Practice. Position Paper and Recommendation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474-68.
16. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):595-603.
17. Peres E, Levine JE, Khaled YA, Ibrahim RB, Braum TM, Krijanovski OI, et al. Cardiac complications in patients undergoing a reduced-intensity condition hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(1):149-52.
18. Sethi TK, Basdag B, Bathia N, Moslehij, Reddy NM. Beyond Anthracyclines: Preemptive Management of Cardiovascular Toxicity in the Era of Targeted Agents for Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(3):257-67.
19. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
20. Herrman J, Finch W, Lee SM, Yang EH. Clinical Cardio-Oncology. In: Radiation-Induced Heart Disease Long-Term Manifestations, Diagnosis, and Management. Philadelphia: Elsevier; 2017. cap.14. p. 272-5.